

SUSPENSION FOR BLOOD VESSEL EMBOLIZATION

Patent number: JP6056676
Publication date: 1994-03-01
Inventor: HORI TOMOKO
Applicant: SHINICHI HORI
Classification:
- International: A61K31/78; A61K9/107
- european:
Application number: JP19920250360 19920805
Priority number(s):

Abstract of JP6056676

PURPOSE:To provide a suspension to be injected through a catheter into the blood vessel for occluding specific parts.

CONSTITUTION:This suspension for blood vessel embolization is prepared by suspending a high water-absorbing resin particles which are mainly made of a polymer from sodium acrylate or a copolymer from sodium acrylate and vinyl alcohol and have an average particle size of less than about 1.0mm diameter in an oily contrast medium.

Data supplied from the esp@cenet database - Patent Abstracts of Japan

D18-1

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-56676

(43)公開日 平成6年(1994)3月1日

| | | | | |
|-------------------------|------|---------|----|--------|
| (51)IntCl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | FI | 技術表示箇所 |
| A61K 31/78 | ABN | 8814-4C | | |
| 9/107 | Z | 7329-4C | | |

審査請求 未請求 請求項の数1(全8頁)

(21)出願番号 特願平4-250360

(71)出願人 592199180

堀 信一

大阪府堺市浜寺元町3丁204

(22)出願日 平成4年(1992)8月5日

(72)発明者 堀 知子

大阪府堺市浜寺元町3丁204

(54)【発明の名称】 血管塞栓用懸濁液

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 血管の特定部分を塞栓するために、カテーテルを介して注入される血管塞栓用懸濁液を提供する。

【構成】 アクリル酸ソーダの重合体又はアクリルソーダとビニルアルコールとの重合体を主成分とし、平均粒子径を約1.0mm以下とする高吸水性樹脂粒子を油性造影剤に懸濁させてなる血管塞栓用懸濁液。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アクリル酸ソーダの重合体又はアクリルソーダとビニルアルコールとの重合体を主成分とし、平均粒子径を約1.0mm以下とする高吸水性樹脂粒子を油性造影剤に懸濁させてなる血管塞栓用懸濁液。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 この発明は血管塞栓用懸濁液に関し、更に詳しくは、血管の特定部分を塞栓するために、カテーテルを介して注入される血管塞栓用懸濁液に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 従来、動脈塞栓術、特に頭蓋内の動脈奇形の塞栓術に用いられているCyanoacrylates (シアノアクリレート) (isobutyl-2-cyanoacrylate, n-butyl cyanoacrylate) は、有用な塞栓物質として認められているが、nidus (動脈奇形の短絡部分) で重合させるのに濃度などの調整を行うのに経験を要すること、しばしばカテーテル内で重合しカテーテルの閉塞を起こしたり、カテーテルと重合したCyanoacrylatesとが接合を起こす危険があるなどの欠点を有する。接着性の問題を解決するために少量のCyanoacrylatesを数回に分けて注入する方法も提案されているが、細心の注意が必要であることに変わりはない。これらのcyanoacrylatesの欠点を補うためにEVAL (Ethylene Vinyl Alcohol Copolymer) が多くの施設で用いられているが、有機溶媒を必要とし、カテーテルとの適合性が低い場合があり、扱い易く毒性のない塞栓物質の開発が望まれている。一方、塞栓材料にPolyvinyl Alcohol (PVA) や縫糸系を用いる報告も多いが、カテーテルをしばしば閉塞し、更に動脈が中枢側で塞栓されるため動脈奇形の再開通の率が高く、なるべくnidusに近い場所で塞栓できる材料が望ましい。このためEthanolやAvitene (microfibrillar collagen) を混ぜて使うなどの工夫が必要である。かくして頭蓋内の塞栓術に際して塞栓物質に求められる条件は、極めて細かいカテーテルを通過すること、造影性がよいこと、nidusを通過しないこと、永久塞栓効果をもつこと、毒性のないことが挙げられる。

【0003】

【課題を解決するための手段及び作用】 この発明はアクリル酸ソーダの重合体又はアクリルソーダとビニルアルコールとの重合体を主成分とし、平均粒子径を約1.0mm以下とする高吸水性樹脂粒子を油性造影剤に懸濁させてなる血管塞栓用懸濁液である。すなわちこの発明は、高吸水性樹脂粒子が水分、つまり血液 (中の水分)

と出会うことにより瞬時に吸水膨潤する (例えば自重の1000倍の水分を吸収し膨潤する) ことを利用して血管を塞栓物質として作用させようとするものであり、更にその高吸水性樹脂粒子を油性造影剤に懸濁させることによって、上記吸水膨潤を遅らせ、塞栓物質としての作用がカテーテル内部やカテーテル隣接個所ではなく、血管の所望の個所のみで起こるようにするものである。

【0004】 この発明において使用される高吸水性樹脂粒子は主成分をアクリル酸ソーダの重合体、又はアクリル酸ソーダとビニルアルコールとの重合体とする。特にこれらの主成分として酢ビ-アクリル酸エステル共重合体ケン化物、酢ビ-マレイン酸メチル共重合体ケン化物、イソ-ブチレン-無水マレイン酸共重合体架橋物、でん粉-アクリルニトリルグラフト共重合体ケン化物、架橋ポリアクリル酸ソーダ、ポリエチレンオキサイドの架橋物などが具体例として挙げられる。

【0005】 これらの高吸水性樹脂粒子は、平均粒子径を約1.0mm以下とし、好ましくは0.9mm以下とするものが使用される。更にこれらの平均粒子径を適宜選択することによって、血管の所望個所を塞栓できる。

【0006】 この発明においては、これらの高吸水性樹脂粒子を油性造影剤に懸濁させ懸濁液とされる。この場合油性造影剤1mlに対して高吸水性樹脂粒子10~20mgを懸濁させるのが好ましい。この油性造影剤としては、ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステルからなる造影剤 [リビオドール (登録商標)]、アミドトリゾ酸 (無水物として)、水酸化ナトリウム及びメグルミンを含有する造影剤 [ウログラフィン (登録商標)]、アミドトリゾ酸 (無水物として) 及びメグルミンを含有する造影剤 [アンギオグラフィン (登録商標)] などが挙げられる。得られた懸濁液は、カテーテルによって血管の特定個所 (例えば動脈) に注入されると、高吸水性樹脂粒子が油性造影剤に包まれた状態で血管の末梢まで流れ、そこで被膜の油分が離れ血液中の水分と出会うと瞬時に (例えば2~3秒) 水分を吸収し、直径を増して (例えば4.5倍) 塞栓物質として作用する。

【0007】 以下この発明に係る血管塞栓用懸濁液の使用例を挙げる。

【0008】イ) 悪性腫瘍の塞栓例

血管が乏しいもの N-100 (S) とリビオドールの懸濁液 (10mg/ml)

血管が豊富なもの N-100 (M) あるいはN-100 (L) とリビオドールの懸濁液 (10mg/ml)

N-100とS-50を混ぜ、リビオドールとの懸濁液を作る (10~15mg/ml)、但しN-100:アクリル酸ソーダ重合体、S-50:アクリル酸-ビニルアルコール共重合体、(S) (M) (L) は粒子の大きさを示し、順に平均粒径で0.20mmφ、0.53mmφ、0.88mmφである。

【0009】ロ) 動脈瘤 (AVM) の塞栓例

Low Flow Type: N-100 (S) とビオドールの懸濁液 (10mg/ml)

High Flow Type: N-100 と S-50 を混ぜ、リビオドールとの懸濁液を作る (10~15mg/ml)

【0010】ハ) 動脈出血の塞栓例

出血している血管の径より少し大きい径の S-50 を数個づつ敷えて造影剤と懸濁させ、その懸濁液を出血が止まるまで注入する。

【0011】

【実施例】

実施例1

この発明に係る血管塞栓用懸濁液が実際に塞栓効果を持つことを確かめるため動脈瘤を想定した図1のごとき塞栓血管モデル(1)を作製した。塞栓血管モデル

(1)は、約2.0mlの容積を持つプラスチックチャンパー(2)のなかに円筒形(高さ2mm、直径18mm)のウレタンフォームスポンジ(連続気泡体)(3)を充填したものである。血液はこのチャンパー(2)を抵抗なく通過する。この塞栓血管モデル(1)500mlから1,000mlの生理的食塩水のボトル(4)を接続し、このボトルに自動加圧装置(5)を用いて160mmHgの定常圧を加え、定常流をチャンパー(2)に流した。なお(6)は圧力計、(7)はマイクロカテーテルである。ウレタンフォームスポンジとして次の2種類をのものを充填した。つまり

low flow type: ウレタンフォームの目の大きさ平均0.5mm

high flow type: ウレタンフォームの目の大きさ平均0.9mm

生理的食塩水の流速を測定して塞栓効果を判定した。

【0012】イ) low flow type AVM modelの塞栓(図1、図2、図4参照)

N-100 (S) の76%ウログラフィンとリビオドール混合液の懸濁液を用いると、N-100 (S) 40mgで水流停止する。一方、N-100 (M) を用いると、同様の懸濁液で、5mg以下で水流停止する。N-100の量が多いほど、またその粒子径が大きいほど、詰まり易い。

【0013】ロ) high flow type AVM modelの塞栓(図1、図2、図5参照)

N-100 (M) の76%ウログラフィンとリビオドール混合液の懸濁液では、塞栓効果は認められない。S-50 (M) を加えることにより、塞栓効果が現れる。N-100 (L) + S-50 (L) では、10mgの少量で塞栓効果が現れる。N-100 (S) + S-50

(S) では、塞栓効果はない。N-100 (S) + S-50 (S) でも、アンギオグラフィンで懸濁させるとS-50の粒子がおおきくなり、塞栓効果をもつようになる。これらにより、血流の速いAVMの塞栓にはS-5

0を混合することが極めて大事である。

【0014】臨床例

イ) 26歳の女性 中絶後子宮出血

骨盤動脈造影: 右子宮動脈の拡張と、子宮に一致して螺旋状に拡張した異常血管が認められる。また、血管外へ造影剤の漏出が認められ、出血が確認できた。

選択的右子宮動脈: カテーテルを右子宮動脈に選択的に挿入して、造影を行っている。

選択的右子宮動脈造影(塞栓術後): S-50 (M) 5mgを生理食塩水で吸水させてからリビオドールに懸濁させカテーテルより注入した後、撮影を行った。異常血管は消失し血管外へ造影剤の漏出も認められなくなり、正常の子宮動脈筋肉のみが摘出されている。術後、子宮からの出血は停止した。

以上この発明に係る血管塞栓用懸濁液を使用した場合の塞栓物質としての特徴を列挙すれば次のとおりである。

イ) 毒性・刺激性がない: この点については、既にデータがある。従来の塞栓物質の組織反応の研究から想像する限りでは、特に問題とはならない。10例の臨床経験で、注入時の痛みはまったくない。

ロ) 粘調度が低い: リビオドールの粘調度より少し高い程度で極めて高濃度の懸濁液でなければ1.0mlの注射器でマイクロカテーテルに通すことができる。

ハ) 造影性がよい: 懸濁液としてリビオドールを使っているので透視下で極めてよく見える。また、塞栓部位にリビオドールが貯留することで塞栓効果が確かめられる。

ニ) カテーテルを閉塞しない: 粒子が凝集する性質がないので、カテーテルを詰まらせない。接着性がないためにカテーテルと血管が接着される危険がない。

ホ) 塞栓部位を調節できる: 粒子の大きさを調節できる。その方法は、(S) (M) (L) で調節するか、懸濁させる造影剤により粒子の大きさを調節する。このことにより、あらかじめ塞栓できる血管径を決めることができる。

【0015】

【発明の効果】この発明に係る血管塞栓用懸濁液を用いれば、毒性・刺激性がなく、粘調度が低く、造影性が良好で、カテーテルを閉塞せず、しかも塞栓部位を調節できるという効果が得られる。

【図面の簡単な説明】

【図1】N-100 (10mg) が吸収できる液体の量を示す説明図である。

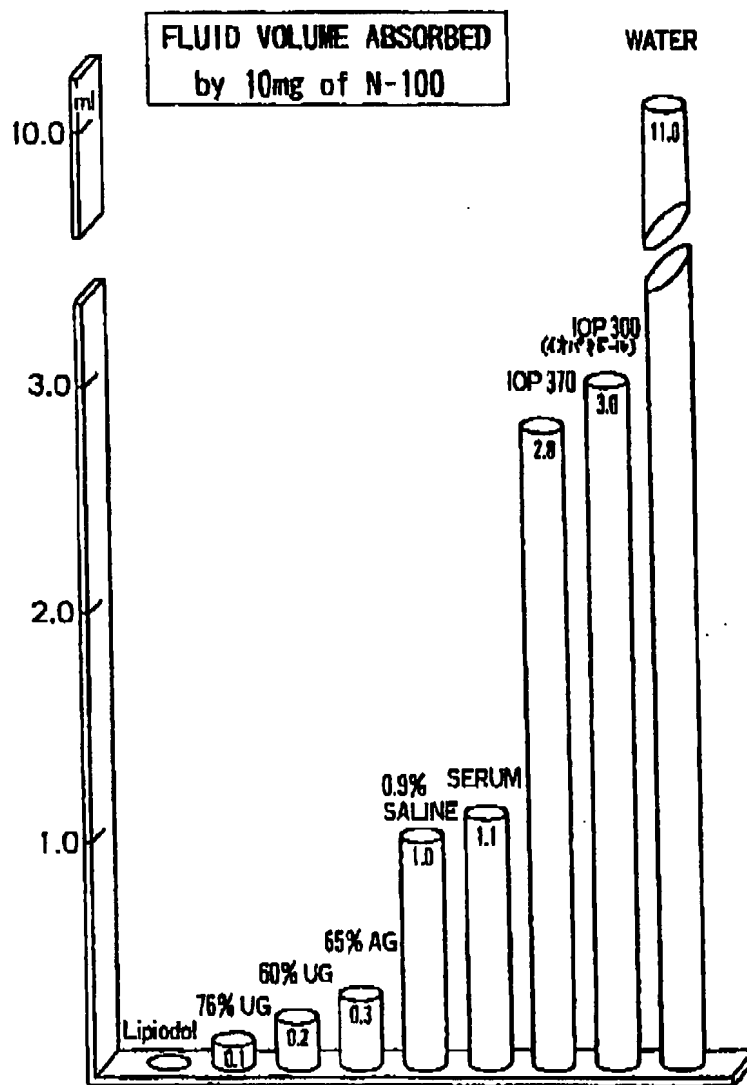
【図2】種々の液体の存在下でのS-50の直径の変化を示す説明図である。

【図3】塞栓血管モデルの概略構成説明図である。

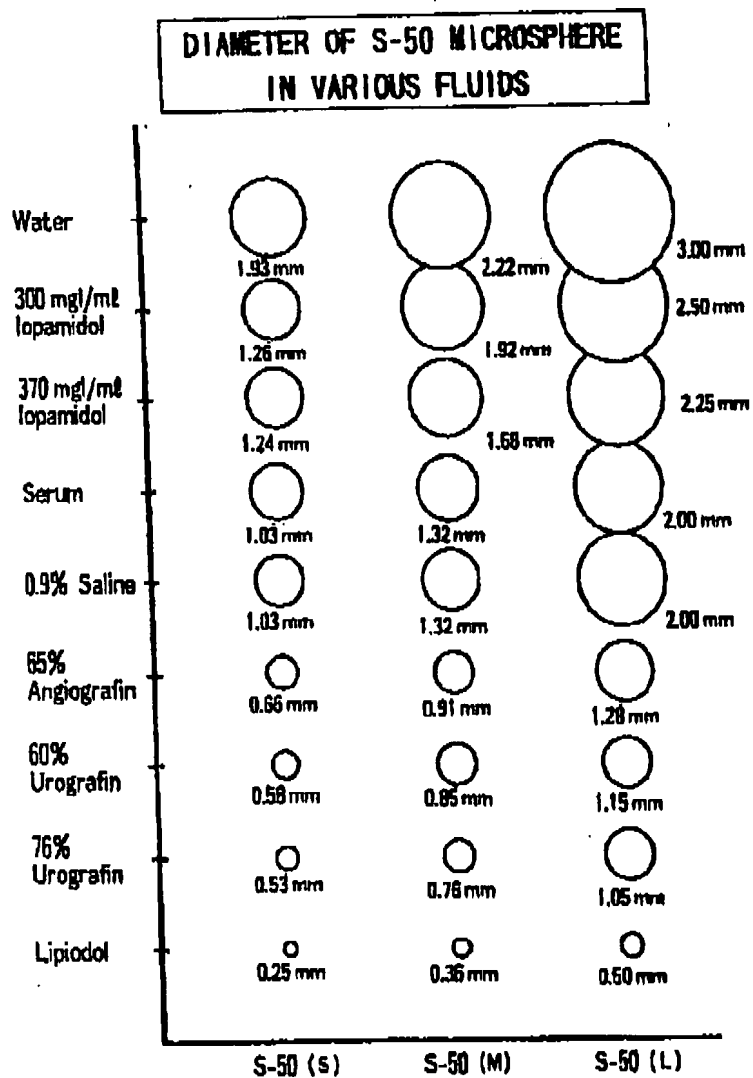
【図4】LOW FLOWモデルの塞栓効果を示すグラフである。

【図5】HIGH FLOWモデルの塞栓効果を示すグラフである。

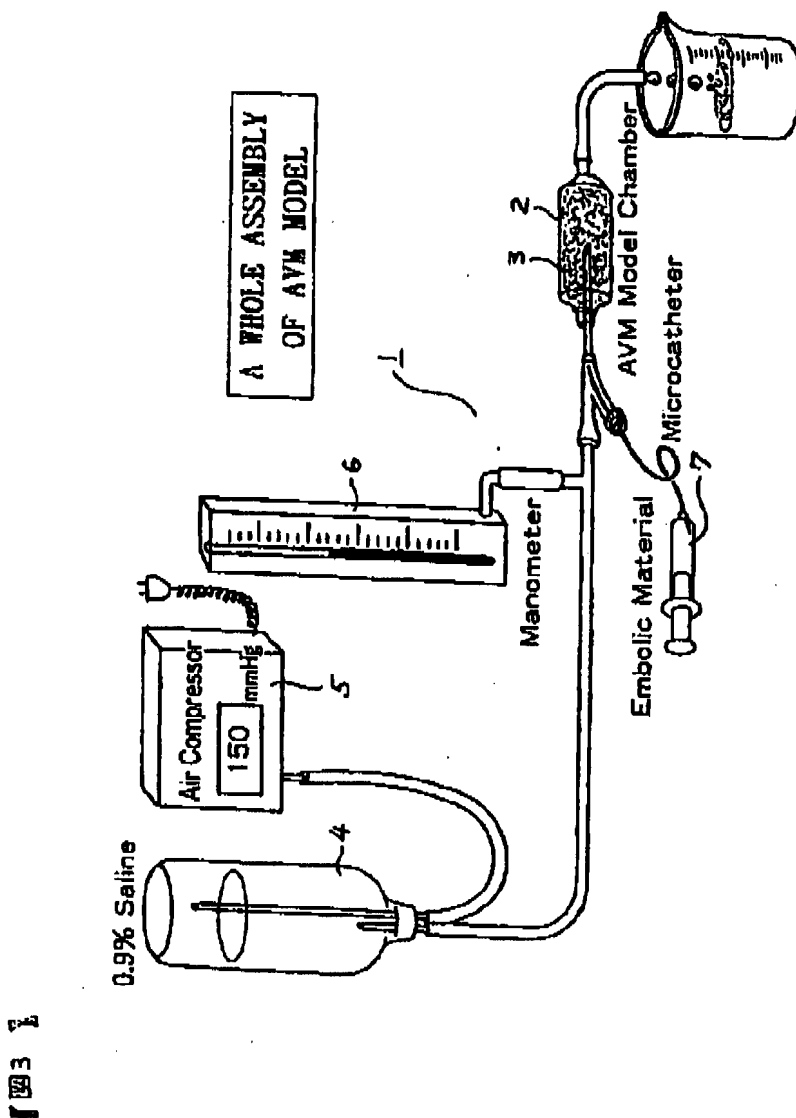
【図1】



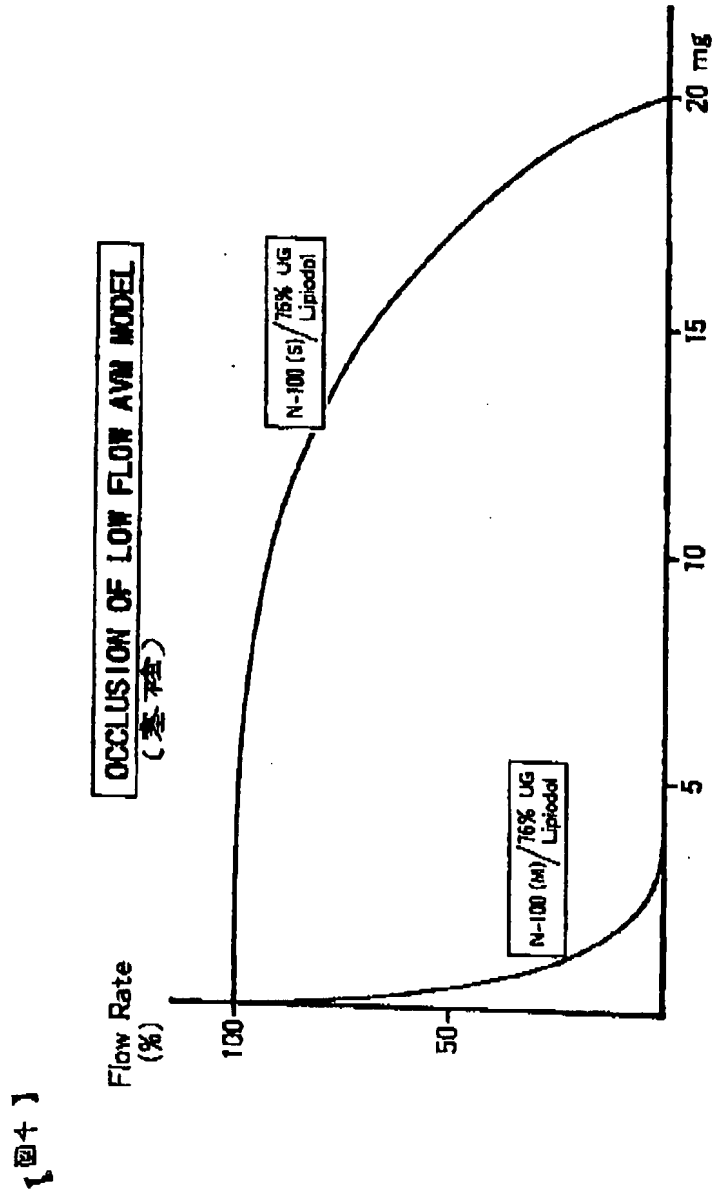
[圖 2]



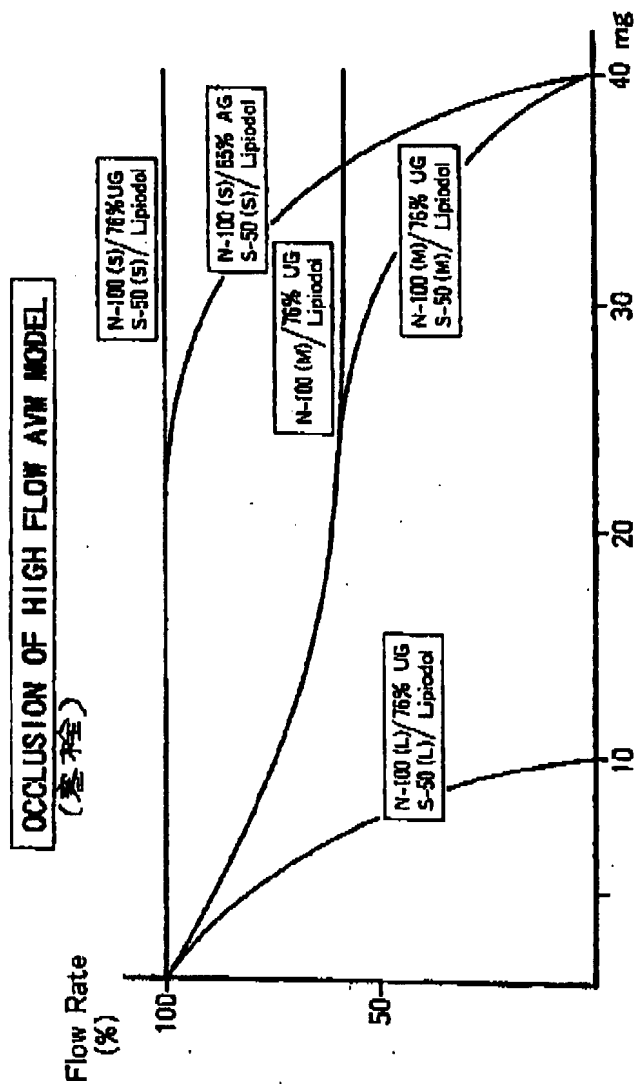
【图3】



【図4】



【 図 5 】



【 図 5 】